

Artigo de Revisão Bibliográfica

**CRITÉRIOS DE DIAGNÓSTICO DA DIABETES GESTACIONAL –
O CAMINHO PARA UM CONSENSO**

***DIAGNOSTIC CRITERIA FOR GESTATIONAL DIABETES –
THE ROAD TO CONSENSUS***

Elisabete da Costa Brandão

Mestrado Integrado em Medicina, 6º ano

Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar - Universidade do Porto

Orientadora: Dra. Maria da Conceição da Cruz Bacelar Ferreira

Médica, Especialista em Endocrinologia, Diabetes e Nutrição; Assistente Hospitalar Graduada, Serviço de Endocrinologia do Centro Hospitalar do Porto – Hospital de Santo António; Professora convidada do Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar da Universidade do Porto

Porto, 31 de Maio de 2011

Resumo

A Diabetes Gestacional define-se como uma intolerância aos hidratos de carbono, de grau variável, que surge ou é diagnosticada, pela primeira vez, durante a gravidez. Considerada uma das complicações mais frequentes da gravidez, com prevalências crescentes, ao longo dos anos, prevê-se que mantenha esse crescimento, numa proporção directa à da Diabetes Mellitus tipo 2. A associação entre a Diabetes Gestacional e o risco aumentado de complicações a curto e a longo prazo, tanto para a mãe como para a descendência, reuniu, desde sempre, um consenso generalizado, entre as diversas organizações médicas. O mesmo não se verificou em relação aos critérios de rastreio e diagnóstico. Ao longo de décadas foram realizados vários estudos e reuniões de consenso, tornando a Diabetes Gestacional num dos temas médicos mais controversos. Os primeiros critérios de diagnóstico foram criados em 1964, por O'Sullivan e Mahan, e, mesmo após várias alterações, permaneceram a base de alguns dos critérios actuais. O panorama mundial foi dominado pela divergência e multiplicidade de critérios de diagnóstico que, apesar de tudo, eram variações dos dois principais critérios, os da *American Diabetes Association* e os da Organização Mundial de Saúde. Contudo, nenhum deles se baseava na relação entre a hiperglicemia materna e o risco de complicações perinatais. Nos últimos anos, surgiram três grandes estudos com evidência suficiente para revolucionar esta área da Diabetes Gestacional. Este artigo, após uma revisão da bibliografia fundamental, expõe a controvérsia em torno dos critérios de diagnóstico da Diabetes Gestacional e o caminho percorrido até ao actual consenso, fazendo um paralelismo com a posição de Portugal nesta temática.

Abstract

Gestational Diabetes is defined as a carbohydrate intolerance of varying degrees of severity with onset or first recognition during pregnancy. It is considered to be one of the most frequent pregnancy complications with prevalence rates increasing over the years and it is expected to maintain this growth in a direct proportion to that of type 2 Diabetes Mellitus. The association between Gestational Diabetes and increased risk of short and long term adverse outcomes for both mother and offspring has always gathered a general consensus between different medical organizations. The same did not occurred regarding screening and diagnostic criteria. Throughout decades several studies and consensus meetings have been held, turning Gestational Diabetes in to one of the most contentious physician's subjects. The

first diagnostic criteria were established in 1964, by O'Sullivan and Mahan, and despite some changes were made, these criteria still are the basis of some of the current ones. The world scene has been dominated by the divergence and multiplicity of diagnostic criteria that were variations of the two main criteria, one from the American Diabetes Association and the other from World Health Organization. However, none of them was based on the relationship between maternal hyperglycemia and the risk of adverse perinatal outcomes. In recent years, three major studies arise with sufficient evidence to revolutionize this area of Gestational Diabetes. This article, following a fundamental review of the literature, explains the controversy around the diagnostic criteria for Gestational Diabetes and the path taken to the current consensus, making a parallel with Portugal's position on this issue.

Palavras-Chave: Consenso • Critérios de Diagnóstico • Diabetes Gestacional • Gravidez

Keywords: Consensus • Diagnostic Criteria • Gestational Diabetes • Pregnancy

Diabetes Gestacional:

A Dimensão da Doença

Em 2010, estimava-se uma prevalência mundial da Diabetes *Mellitus* (DM), na população adulta (entre os 20 e os 79 anos de idade), de 6,6%, ou seja, cerca de 285 milhões de pessoas. As projecções para 2030 apontam para uma prevalência de 7,8%, o que corresponde a cerca de 438 milhões de pessoas. Estima-se que entre 85 a 95% destes valores correspondam a casos de DM tipo 2 (1). Em Portugal, a prevalência da DM em 2009 era de 12,3%, na população adulta, o que corresponde a cerca de 983 mil pessoas. Os estudos de base populacional, realizados em todo o mundo, têm detectado, de forma consistente, que grande parte da população, identificada como diabética, desconhecia o diagnóstico. Portugal não é excepção e, de entre os diabéticos identificados, 44% desconhecia ser portador da doença (2). O conhecimento da prevalência da Hiperglicemia Intermédia, não menos importante que a prevalência da DM, permite identificar a população que está sob risco elevado de progredir para DM tipo 2 (3). A nível mundial, o número estimado de adultos com Hiperglicemia Intermédia, em 2010, era de 344 milhões de pessoas (7,9%), sendo que 1/3 destas pessoas tinha entre 20 e 39 anos de idade. Para 2030 estima-se um aumento da prevalência da Hiperglicemia Intermédia para cerca de 472 milhões de pessoas (8,4%) (1). Em Portugal, a prevalência da Hiperglicemia Intermédia, em

2009, foi de 26%. Mais de 1/3 da população portuguesa, entre os 20 e os 79 anos, ou tem DM ou tem Hiperglicemia Intermédia (2).

A Diabetes Gestacional (DG) define-se como uma intolerância aos hidratos de carbono, de grau variável, que surge ou é diagnosticada, pela primeira vez, durante a gravidez e não exclui a possibilidade desta intolerância ter precedido a gravidez, de forma não reconhecida (4-7). Estima-se que cerca de 5 a 10% dos casos diagnosticados como DG são, na verdade, casos de DM prévia à gravidez (8). Esta definição da DG é aplicada independentemente da necessidade de tratamento com insulina e, embora a maioria dos casos se resolvam com o parto, aplica-se de igual forma caso a hiperglicemia se mantenha após este (4,5,7).

A prevalência da DG tem vindo a aumentar ao longo dos anos, fundamentada no aumento da idade e obesidade materna e a tendência é que este aumento se mantenha, acompanhando, de forma paralela, o rápido aumento da DM tipo 2, nas mulheres em idade fértil (3,4,9-12). Cerca de 7% de todas as gestações são complicadas pela DG, o que corresponde a mais de 200 mil casos anuais (4). Contudo, esta percentagem pode variar entre 1 a 14%, de acordo com as características da população de base, nomeadamente a prevalência de DM tipo 2 e composição étnica da população, e com os critérios de diagnóstico utilizados (4,9-13). De todos os tipos de DM, a DG é responsável por cerca de 90 a 95% de todos os casos de diabetes, na gravidez (14). A prevalência em Portugal Continental, em 2009, foi de 3,9% da população parturiente que utilizou o Serviço Nacional de Saúde (SNS) durante o ano de 2009, sendo que os partos ocorridos no SNS representaram mais de 80% do total de partos registados em Portugal, nesse mesmo ano. Esta prevalência foi significativamente superior à verificada em anos anteriores: 3,4%, 3,4%, 3,3% e 3,3%, em 2005, 2006, 2007 e 2008, respectivamente (2).

A DG resulta de um insuficiente aumento compensatório de insulina, por parte das células β pancreáticas, em resposta a uma resistência à insulina, que ocorre durante a segunda metade da gravidez (6,15-18). A gravidez é, por si só, um estado diabetogénico, pela combinação do aumento do tecido adiposo materno e pelo efeito das hormonas produzidas pela placenta, que causam um aumento progressivo da resistência à insulina (6,15-17). Esta resistência inicia-se essencialmente a meio da gravidez e progride, no terceiro trimestre, para níveis semelhantes aos observados na DM tipo 2 (17). Sabe-se que, numa grávida

saudável, esta resistência à insulina é compensada com um aumento correspondente na secreção de insulina, de forma a normalizar a glicemia (17,18). Um estudo de 2010, desenvolvido por *Butler et al.* (18), demonstrou que, na gravidez em humanos, o aumento adaptativo da massa de células β se deve essencialmente à formação de novas ilhotas de células β (neogénese) e não ao aumento do tamanho das células β (hipertrofia) ou replicação de células β em ilhotas já existentes (hiperplasia), características da gravidez em roedores. Desta forma, a gravidez pode actuar como um teste de *stress* metabólico, capaz de desmascarar uma resistência à insulina e uma disfunção das células β subjacente (6,15,19). Embora as causas da disfunção das células β , responsáveis pela insuficiência insulínica na DG, não estejam completamente definidas, as evidências disponíveis sugerem um espectro de causas idêntico às que fundamentam a hiperglicemia em geral, ou seja, disfunção auto-imune, anomalias genéticas altamente penetrantes e disfunção associada a resistência insulínica crónica, sendo esta última a disfunção maioritariamente verificada (6,17).

Existem vários factores de risco para uma grávida desenvolver DG, entre eles: idade materna >35 anos, obesidade, intolerância à glicose prévia à gravidez, glicosúria, história de 4 ou mais partos, gravidez múltipla, antecedentes de DG, história de macrosomia fetal, DM em familiares de 1º grau, hipertensão arterial antes da gravidez ou no início da gravidez, baixo nível socioeconómico e pertencer a etnias com elevada prevalência de DM (etnia hispânica, africana, nativos americanos, oriundos do sul ou este asiático, ilhas do Pacífico ou descendentes de indígenas australianos, particularmente quando estes residem em países ocidentais ou locais urbanos) (3,5,6,11,12,14,20,21). Algumas estratégias de rastreio e diagnóstico da DG contemplam a estratificação do risco da grávida (5,9,14,20-22), contudo, não existe consenso no conjunto de factores de risco a aplicar nessa estratificação (20).

O desenvolvimento de DG está associado a um risco aumentado de inúmeras complicações a curto e a longo prazo, tanto maternas, como fetais. As complicações a curto prazo mais comuns incluem: macrosomia, fetos Grandes para a Idade Gestacional (GIG), distocia de ombros, parto traumático (fractura da clavícula, úmero ou crânio e lesão do plexo braquial), cesariana, hipoglicemia neonatal, hiperbilirrubinémia, hipocalcemia, hipomagnesémia, policitemia, cardiomiopatia, Síndrome de Dificuldade Respiratória do Recém-Nascido (SDRRN), distúrbios hipertensivos (hipertensão gestacional, pré-eclâmpsia e eclâmpsia), partos pré-termo e mortalidade perinatal (3,7,8,10,14,16,23-26). As anomalias congénitas e

abortos espontâneos são complicações comuns da DM pré-gestacional, mas não da DG (7,10).

Os efeitos da hiperglicemia materna reflectem-se, também, a longo prazo. As mulheres com história prévia de DG possuem um risco aumentado de desenvolvimento de DM tipo 2 e, consequentemente, de patologia cardiovascular, no futuro (8-10,14,16,27). Este risco verifica-se independentemente do grupo étnico a que a grávida pertence (27). O risco da grávida com DG desenvolver DM tipo 2 varia entre 20 a 80%, sendo que, aproximadamente 50% o irá desenvolver nos 5 anos após a gravidez (9-11,14,27). Contudo, este risco varia muito de acordo com o estudo em causa, extensão do *follow-up*, população em estudo e critérios de diagnóstico utilizados (8,27). Mesmo as mulheres com um resultado normal na Prova de Tolerância Oral à Glicose (PTOG) pós-parto, têm um risco até 7 vezes maior de desenvolverem DM tipo 2, que as mulheres sem história de DG (8).

O ambiente intra-uterino possui um papel crítico no desenvolvimento fetal (24). A exposição intra-uterina à hiperglicemia materna, além das complicações a curto prazo, conduz a alterações permanentes do metabolismo fetal, nomeadamente a nível da actividade das células β e regulação do apetite, que podem levar ao desenvolvimento de obesidade, doença cardiovascular e aumentam a susceptibilidade de desenvolvimento de perturbações do metabolismo da glicose, nomeadamente DM tipo 2, durante a infância, adolescência e vida adulta (3,7-10,14,16,24,28,29-31), e diminuição das capacidades neurocomportamentais (7,14,25). A hiperinsulinémia *in útero* é considerada, actualmente, um factor de risco independente e com maior impacto que a genética, por si só, no desenvolvimento de intolerância à glicose e obesidade, durante a infância e adolescência (7,31).

Critérios de Diagnóstico da Diabetes Gestacional:

A Controvérsia

A associação entre a hiperglicemia materna e o risco aumentado de complicações maternas e fetais foi primeiramente descrita pelo *Dr. Joseph Pierre Hoet*, pouco depois da II Guerra Mundial, e publicada na revista *Diabetes*, em 1954, pelo *Dr. F.D.W. Lukens* (32). Esta associação reuniu, desde sempre, um consenso generalizado, entre as diversas organizações

médicas. Contudo, a DG foi, e continua a ser, um dos temas médicos mais controversos, em relação aos critérios de diagnóstico e seus limiares, prova de rastreio, factores de risco a considerar na estratificação de risco de uma grávida, estratégias de monitorização e de tratamento. Esta falta de consenso dificulta a comparação e a análise mais precisa dos diferentes critérios recomendados, do prognóstico materno e fetal e da prevalência da DG, entre diversos países (8,10,20,33-35).

A primeira referência, a alterações glicémicas que surgiam na gravidez e desapareciam com esta, foi feita por *Bennewitz*, em 1823 (14). Contudo, o verdadeiro interesse científico sobre a, anteriormente designada, “diabetes ligeira”, “diabetes transitória” ou “pré-diabetes” surgiu muitos anos mais tarde (14,32,36). A DG foi oficialmente reconhecida, como entidade clínica, em 1979, na Primeira Conferência Internacional sobre DG (36).

O primeiro grande estudo prospectivo foi criado em 1954, conduzido por *O’Sullivan* e *Mahan*, publicado em 1964 (37) e revisto em 1973 (38). *O’Sullivan* e *Mahan* desenvolveram um estudo pioneiro, de base estatística, e criaram os primeiros critérios na avaliação do limite superior de normalidade da glicemia, na gravidez (32). Os limiares diagnósticos foram originalmente calculados e validados pela sua capacidade de prever o desenvolvimento de DM, no futuro, ou seja, foram criados com o objectivo de detectar mulheres em risco de desenvolver DM após a gravidez (37,38). *O’Sullivan* foi um dos primeiros investigadores a utilizar o termo “Diabetes Gestacional” (36) e propôs que todas as grávidas, entre as 24 e as 28 semanas, fossem rastreadas com um teste que consistia na determinação da glicemia, 1 hora após a ingestão de 50 g de glicose (teste de *O’Sullivan*), no sangue venoso total (38). Este teste poderia ser efectuado em qualquer altura do dia, não sendo necessário jejum prévio (5). O rastreio era universal, uma vez que o rastreio selectivo, baseado em factores de risco, demonstrou-se insensível (38) e subdiagnosticava 38% dos casos de DG (19). Caso o resultado do rastreio fosse ≥ 130 mg/dL, essas mulheres seriam sujeitas a uma PTOG com 100 g de glicose, em 400 ml de água, e medição das glicemias, em 3 horas, no sangue venoso total. O diagnóstico era estabelecido se duas ou mais glicemias fossem iguais ou superiores aos limiares (90 mg/dL, em jejum; 165 mg/dL, à 1 hora; 145 mg/dL, às 2 horas e 125 mg/dL, às 3 horas). Esta prova tinha de ser efectuada de manhã, após um jejum de 8 horas a 14 horas, tinha de ser precedida de 3 dias sem restrições dietéticas (≥ 150 g de hidratos de

carbono) e com exercício físico. Durante a prova, a grávida deveria permanecer em repouso e não fumar (5,38).

Estes critérios foram aprovados em 1979, na Primeira Conferência Internacional sobre DG, pelo *National Diabetes Data Group* (NDDG), que publicaram uma versão modificada ao terem convertido arbitrariamente os limiares glicémicos do teste de rastreio e da PTOG, originalmente medidos no sangue total, para limiares glicémicos medidos no plasma. Assim, os limiares glicémicos da PTOG, então propostos pelo NDDG, incluíam uma glicemia em jejum de 105 mg/dL (5,8 mmol/L), e glicemias à 1 hora de 190 mg/dL (10,5 mmol/L), às 2 horas de 165 mg/dL (9,1 mmol/L), e às 3 horas de 145 mg/dL (8,0 mmol/L). O teste de rastreio era positivo se a glicemia fosse ≥ 140 mg/dL (7,8 mmol/L). As características do rastreio e as recomendações para a PTOG mantiveram-se (39).

Na Segunda Conferência Internacional sobre DG (40), realizada em 1984, as recomendações eram em tudo semelhantes às anteriores. Esta conferência deixou o alerta para a necessidade de dados confirmatórios dos limiares defendidos pelo NDDG, pois existiam algumas observações que sugeriam valores mais baixos. Em 1982, *Carpenter* e *Coustan* (19) puseram em causa a conversão feita anteriormente pelo NDDG, alegando ter originado limiares demasiado elevados. Assim, recorreram a técnicas analíticas baseadas em métodos enzimáticos, logo, mais específicas, e propuseram outros limiares ao terem subtraído 5 mg/dL (0,28 mmol/L) (13) aos limiares originais de *O'Sullivan and Mahan* (38), antes de adicionarem os 14% de compensação pela conversão do sangue total para plasma. *Carpenter* e *Coustan* reviram e modificaram os critérios de diagnóstico da DG e sugeriram limiares glicémicos mais baixos, que os propostos pelo NDDG, alegando serem mais fiéis aos propostos inicialmente por *O'Sullivan* e *Mahan*. Os limiares glicémicos passaram, então, a incluir uma glicemia em jejum de 95 mg/dL (5,3 mmol/L), e glicemias à 1 hora de 180 mg/dL (10,0 mmol/L), às 2 horas de 155 mg/dL (8,6 mmol/L), e às 3 horas de 140 mg/dL (7,8 mmol/L). Foi recomendada, também, uma diminuição do limiar glicémico do teste de rastreio para 135 mg/dL, por aumentar dramaticamente a sensibilidade deste teste (19). Embora estas sugestões tenham sido feitas dois anos antes da Segunda Conferência Internacional sobre DG, apenas foram oficialmente recomendadas anos mais tarde.

A Terceira Conferência Internacional sobre DG (41), realizada em 1990, veio reforçar as recomendações feitas anteriormente e reafirmava que a PTOG com 75 g, usada até à data em situações de não - gravidez, estava ainda sob avaliação para o diagnóstico da DG, podendo vir a substituir, futuramente, ambos testes com 100 g (PTOG) e 50 g de glicose (teste de rastreio).

Em 1997, realizou-se a Quarta Conferência Internacional sobre DG (5), que veio alterar as recomendações anteriores. O rastreio universal continuou a ser recomendado, mas somente a grávidas pertencentes a grupos étnicos com elevadas taxas de DG. O rastreio às restantes grávidas seria selectivo, baseado na estratificação do risco, que deveria ser feito na primeira consulta pré-natal. As grávidas incluídas no grupo de Baixo Risco não necessitariam de rastreio e tinham de ter todos os critérios: pertencer a grupo étnico com baixa prevalência de DG, idade <25 anos, Índice de Massa Corporal (IMC) normal, sem história de intolerância à glicose ou DM em familiar de 1º grau e sem história de complicações obstétricas. As grávidas de Risco Intermédio deveriam ser sujeitas a rastreio, entre as 24-28 semanas, e eram todas aquelas não incluídas no grupo de Baixo/Alto Risco ou classificadas como Alto Risco, numa gravidez prévia, mas sem desenvolvimento de DG. As grávidas de Alto Risco deviam ser rastreadas logo que possível e repetir o rastreio, entre as 24-28 semanas, caso o rastreio inicial fosse negativo. Para se classificar como de Alto Risco bastava um dos critérios: história prévia de DG, intolerância à glicose prévia à gravidez e/ou glicosúria, obesidade mórbida e história de DM tipo 2 em familiar de 1º grau (5). Uma glicemia ≥ 200 mg/dL (11,1 mmol/L), no teste de *O'Sullivan* ou ≥ 126 mg/dl (7.0 mmol/l), na glicemia de jejum, sugeriam DM e seria necessário confirmação, o mais rapidamente possível. Nesta conferência ficou definido que o diagnóstico da DG poderia ser feito num único passo ou em dois passos. O método em dois passos incluía o teste de *O'Sullivan*, seguido da PTOG diagnóstica, caso o teste de *O'Sullivan* fosse positivo, ou seja, se a glicemia (1 hora após a ingestão de 50g de glicose) fosse >140 mg/dL (7,8 mmol/L) ou >130 mg/dL (7,2 mmol/L), o que identificaria cerca de 80% ou 90%, respectivamente, das grávidas com DG. No método com um único passo, a PTOG era realizada a todas as grávidas, sem rastreio prévio. Vários factores determinavam a escolha do método, nomeadamente, a prevalência de DG na população, o custo do método e a aceitação da grávida (5). Foi nesta Quarta Conferência que foi recomendada a descida dos limiares glicémicos, para a PTOG com 100 g, proposta, em 1982,

por *Carpenter e Coustan* (19). Esta alteração veio aumentar a prevalência da DG cerca de 50% (13). Além disso, e após difícil consenso, ficou estabelecido que a PTOG com 75 g de glicose e medição da glicemia em 2 horas, poderia ser utilizada como método diagnóstico alternativo (5). Na ausência de resultados definitivos sobre a PTOG com 75 g e tendo como base um único estudo e após algumas adaptações arbitrárias, os limiares definidos foram os mesmos do critério anterior, PTOG com 100 g (95 mg/dL ou 5,3 mmol/L em jejum, 180 mg/dL ou 10,0 mmol/L à 1 hora e 155 mg/dL ou 8,6 mmol/L às 2 horas), sendo necessários, pelo menos, duas glicemias iguais ou superiores aos limiares, para estabelecer diagnóstico de DG (5). Em 2000, a *American Diabetes Association* (ADA) recomenda oficialmente estes critérios (5,42). Contudo, a PTOG com 75 g não foi adoptada, pelos clínicos, com a mesma extensão que a PTOG com 100 g, pela insuficiente validação existente em mulheres grávidas e pelo reduzido número de dados comparativos entre estas duas provas, uma vez que estes demonstravam desigualdade diagnóstica entre ambas (43).

A Quinta Conferência Internacional sobre DG foi realizada em 2005 (6). Nesta conferência não foram discutidas questões relativas a critérios de rastreio e diagnóstico da DG, pois nessa altura já se previa que o estudo *Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome* (HAPO), que iria fornecer dados em meados de 2007, fosse capaz de fornecer novos critérios de diagnóstico, baseados em complicações perinatais. Por isso, foram recomendados os mesmos critérios estabelecidos na Quarta Conferência (5). A publicação *Position Statement* da ADA, em 2010, mantinha ainda as recomendações da Quarta Conferência (42).

Em 1980, a par da NDDG, a Organização Mundial de Saúde (OMS) elaborou um sistema de classificação para a DM, publicou os seus próprios critérios e abriu um novo caminho no diagnóstico da DG (44). E, embora a OMS tenha modificado ligeiramente os seus critérios em 1985, de forma a assemelharem-se aos valores do NDDG, a verdade é que se assistiu a uma situação caótica, com diferentes nomenclaturas e critérios de diagnóstico (20,44).

Os critérios de diagnóstico da OMS, para a DG, eram os mesmos utilizados para a detecção de DM na população geral (44). Este aspecto é fracturante em relação aos critérios defendidos pela ADA (5), que foram elaborados especificamente para a população grávida e, por isso, os limiares estabelecidos para a detecção de DG eram mais elevados, às 2 e 3 horas, que os utilizados para o diagnóstico de DM na população em geral (32). Na Segunda

Conferência Internacional sobre DG, a ADA refere este aspecto ao afirmar que a modificação na tolerância à glicose faz parte das alterações metabólicas normais da gravidez e, como tal, a avaliação da regulação glicémica durante a gravidez necessita de critérios de diagnóstico distintos (32,40).

A OMS (44) recomenda uma estratificação do risco, no primeiro trimestre de gravidez. Caso a grávida seja considerada de Alto Risco para DG (idade avançada, história de intolerância à glicose, história de filho GIG, pertencer a uma grupo étnico de alto risco ou possuir glicemias de jejum ou ocasionais elevadas) recomenda-se que seja rastreada para DG, nesse mesmo período, de forma a detectar se existia DM pré-gravidez. Todas as outras grávidas devem ser rastreadas entre as 24 e as 28 semanas de gestação. O diagnóstico da DG não inclui prova de rastreio precedente e baseia-se apenas numa única PTOG que consiste na determinação da glicemia em jejum e após 2 horas da ingestão de 75 g de glicose, em 250-300 ml de água. Segundo a OMS, uma grávida é diagnosticada com DG se tiver critérios de diagnóstico de DM ou de Tolerância Diminuída à Glicose, desta forma, o diagnóstico de DG faz-se se a glicemia de jejum for ≥ 126 mg/dL (7,0 mmol/L) ou a glicemia em 2 horas for ≥ 140 mg/dL (7,8 mmol/L). Glicemias em jejum ou pós-prandiais elevadas, no primeiro trimestre ou primeira metade do segundo trimestre, sugerem DM pré-gestacional e não DG.

Tabela 1. Resumo dos Principais Critérios de Diagnóstico para a DG

Hora	<i>National Diabetes Data Group</i>[*] 100 g (39)	<i>American Diabetes Association</i>[*] 100 g (5)	<i>American Diabetes Association</i>[*] 75 g (5)	Organização Mundial de Saúde[†] 75 g (44)
Glicemia Plasmática mg/dL (mmol/L)				
0	105 (5,8)	95 (5,3)	95 (5,3)	126 (7,0)
1	190 (10,5)	180 (10,0)	180 (10,0)	—
2	165 (9,1)	155 (8,6)	155 (8,6)	140 (7,8)
3	145 (8,0)	140 (7,8)	—‡	—
[*] Dois valores iguais ou superiores às glicemias expostas na tabela são suficientes para o diagnóstico de DG [†] Um valor igual ou superior às glicemias expostas na tabela é suficiente para o diagnóstico de DG [‡] Os traços (—) indicam glicemias não usadas no respectivo teste				

As recomendações da ADA são essencialmente seguidas nos EUA. Portugal, em excepção ao que se verifica em quase toda a Europa, não segue as recomendações da OMS, mas adoptou, desde 1998, os critérios defendidos nas Conferências Internacionais sobre DG, realizadas sob a direcção da ADA (20,21,34,35). Em 1996, como resultado de várias reuniões entre os centros de tratamento de grávidas diabéticas, Portugal publica o seu primeiro Relatório de Consenso sobre Diabetes e Gravidez. Este Relatório de Consenso veio uniformizar a metodologia de rastreio e diagnóstico em Portugal e foi reforçado, em 1998, através da publicação da Circular Normativa sobre Diabetes e Gravidez, pela Direcção-Geral da Saúde (21,35). Nesta Circular era preconizado o rastreio a todas as grávidas, entre as 24 e as 28 semanas de gestação. Contudo, as grávidas deveriam ser rastreadas no primeiro trimestre, após uma glicemia em jejum, se: idade ≥ 35 anos, obesidade, história de 4 ou mais partos, 2 ou mais abortos espontâneos, nascidos mortos ou morte perinatal sem causa definida, história de macrosomia fetal ou DG em gravidez anterior. Um rastreio positivo (glicemia ≥ 140 mg/dL, 1 hora após a ingestão de 50 g de glicose, em 200 mL de água), implicava a realização de uma PTOG, com medição das glicemias às 0, 1, 2 e 3 horas, após ingestão de 100 g de glicose, em 400 mL de água, sendo feito o diagnóstico de DG se dois ou mais valores fossem iguais ou superiores a 95, 180, 155 ou 140 mg/dL, respectivamente. O rastreio não deveria ser efectuado caso a glicemia, em jejum, fosse ≥ 140 mg/dL ou >200 mg/dL, em qualquer hora, pois, nesse caso, a grávida seria diagnosticada com DM pré-gestacional. Em casos de PTOG negativa, com rastreio positivo, no início da gravidez, dever-se-ia repetir a PTOG às 24-28 semanas. Se às 24-28 semanas, a PTOG fosse negativa, com rastreio positivo, esta deveria ser repetida às 32 semanas (21).

Os critérios de diagnóstico da DG sofreram alterações ao longo de décadas, num panorama mundial dominado pela divergência e multiplicidade de critérios. As razões para estas variações são múltiplas e complexas, reflectindo uma diminuição na mortalidade perinatal, avanços tecnológicos, evolução no acesso aos cuidados de saúde, factores epidemiológicos e práticas culturais locais (8).

Cada entidade, além de defender um critério, albergava mais do que uma possibilidade de critério, o que tornava este cenário ainda mais caótico (20). Algumas entidades estabeleciam rastreios universais, outras defendiam que o rastreio deveria ser selectivo, enquanto outras apoiavam ambos rastreios, ficando a escolha ao critério do clínico (8,9,14,20,22,34,45). O

rastreio selectivo, baseado na estratificação de risco, era constituído por um conjunto de factores de risco que variava entre as diferentes recomendações. Além disso, a atitude, perante uma grávida considerada de baixo risco, não era unânime. Algumas entidades defendiam o rastreio das grávidas de baixo risco, outras entendiam que estas não deveriam ser rastreadas (5,20,21). A idade gestacional para o rastreio variava de acordo com a entidade, contudo, e nas grávidas de baixo risco, o rastreio não era recomendado antes das 24 semanas de gestação, nem depois das 30 (20,46). Para tornar o diagnóstico da DG ainda mais anárquico, as PTOG's diferiam na dose de glicose administrada e no número de glicemias necessário para o diagnóstico (20).

A controvérsia em torno da DG vai além da disparidade de critérios de rastreio e de diagnóstico e há quem questione a importância do rastreio da DG, pela incerteza dos benefícios do tratamento. O *“Screening for Gestational Diabetes Mellitus: A Systematic Review for the U.S. Preventive Services Task Force”* (47), publicado em 2008, é o artigo mais recente que exalta este aspecto. Esta revisão sistemática demonstrou que a evidência existente, relativamente ao tratamento da DG após as 24 semanas de gestação, é limitada, sendo ainda mais escassa quando o rastreio é efectuado antes desse período. Contudo, esta revisão não teve em conta os benefícios do rastreio e tratamento da DG a longo prazo, nem complicações como a macrosomia, cesarianas ou distocia de ombros.

Apesar das divergências, todos os critérios existentes são variações das orientações definidas pelas duas principais Organizações envolvidas na área da DG, a ADA e a OMS (8,20). Existem inúmeros estudos que analisam e comparam os critérios defendidos pela ADA e pela OMS, de forma a avaliarem a sensibilidade, especificidade e validade no diagnóstico de DG e na previsão de resultados adversos da gravidez. Os critérios da ADA são mais específicos, enquanto os da OMS identificam mais casos de DG e, por isso, têm maior potencial preventivo. Contudo, é necessário ponderar os benefícios potenciais do tratamento desse maior número de casos, face ao impacto sócio-económico dos recursos necessários à sua gestão. A PTOG da ADA, exige 3 ou 4 amostras de sangue (conforme utilize 75 g ou 100 g de glicose) enquanto apenas 2 amostras são suficientes na OMS (33,45,48). Apesar das várias vantagens e desvantagens apontadas, ambas são opções válidas (33). Acontece que nenhum destes dois critérios foi baseado na relação entre a hiperglicemia materna e o risco de complicações fetais e perinatais. Os critérios da ADA assentam na

capacidade de predição do desenvolvimento de diabetes após o parto (5,37,38), enquanto os critérios da OMS foram designados para o diagnóstico de tolerância diminuída à glicose, em populações não grávidas (44).

A DG “*borderline*”, termo não oficial utilizado por alguns autores, constituía uma condição intermédia entre a normalidade e o diagnóstico de DG, que incluía as grávidas com teste de rastreio positivo e PTOG negativa. Vários estudos comprovaram que este grupo de grávidas estava sob risco aumentado de complicações perinatais (49-51). Além disso, foi demonstrado que este grupo beneficiava do tratamento, à semelhança do que acontecia com as grávidas com DG (50,51).

O Caminho para o Consenso

Foi neste contexto, de divergência de opiniões e de necessidade de novos critérios de diagnóstico, com maior relevância clínica e baseados no risco das complicações maternas e fetais, que surgiram, nos últimos anos, três estudos com evidência suficiente para revolucionar esta área: o *Australian Carbohydrate Intolerance Study in Pregnant Women* (ACHOIS), o estudo “*A Multicenter, Randomized Trial of Treatment for Mild Gestational Diabetes*” e o *Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome* (HAPO).

O ensaio clínico randomizado ACHOIS (52), publicado em 2005, veio demonstrar que o tratamento (aconselhamento nutricional, auto-monitorização glicémica e terapia insulínica) de grávidas com DG, reduziu significativamente a morte perinatal, distocia de ombros, fractura óssea, lesão do plexo braquial, GIG’s, macrosomias, peso adquirido durante a gravidez e pré-eclâmpsia, sem aumentar as taxas de cesariana, hipoglicemia e hiperbilirrubinémia neonatal. Contrariamente a outros estudos, o ACHOIS demonstrou que as mulheres diagnosticadas e tratadas para a DG apresentaram taxas de ansiedade e depressão inferiores às mulheres não submetidas a tratamento, no período pré-natal e 3 meses após o parto, demonstrando uma melhoria na qualidade de vida relacionada com a saúde. Contudo, com o tratamento, verificou-se uma maior taxa de indução do parto e, também, da admissão, dos recém-nascidos, aos cuidados neonatais. O crítico estudo da *U.S. Preventive Services Task Force* (47) reconheceu a qualidade do ACHOIS, nas evidências encontradas sobre os benefícios do tratamento da DG.

Em 2009 é publicado um outro ensaio randomizado, o *“Multicenter, Randomized Trial of Treatment for Mild Gestational Diabetes”*, por Landon et al. (23), com o objectivo de demonstrar se o tratamento de grávidas com DG ligeira (PTOG anormal, mas glicemia em jejum <95 mg/dL ou 5,3 mmol/L), reduziria complicações perinatais e obstétricas. Embora o tratamento não tenha contribuído para uma modificação na frequência de morte perinatal, hiperbilirrubinémia, hipoglicemia e hiperinsulinémia neonatais, parto traumático, admissão na Unidade de Cuidados Intensivos Neonatais (UCIN) e indução do parto, verificou-se uma redução significativa no peso médio à nascença, massa gorda neonatal, GIG's, macrossomia, distocia de ombro, cesariana, peso adquirido durante a gravidez, pré-eclâmpsia e hipertensão gestacional, no grupo submetido a tratamento.

Ambos estudos evidenciaram que o tratamento não reduziu as taxas de hipoglicemia e de hiperbilirrubinémia neonatais (23,52). Este aspecto pode dever-se ao facto destas duas complicações estarem mais consistentemente associadas a elevações glicémicas mais severas que as glicemias destas populações em estudo (23). Apesar disso, os resultados destes estudos vieram reforçar de forma convincente o benefício do tratamento da DG, colmatando lacunas existentes na literatura a este respeito (23,47,52). A inclusão de complicações como a macrossomia, GIG's e massa gorda neonatal (que diminuíram com o tratamento) veio enriquecer a informação até agora disponível, uma vez que estas complicações têm implicações importantes na saúde a longo prazo, ao estarem associadas à obesidade infantil e posterior desenvolvimento de DM tipo 2 (3,23,52).

O estudo HAPO (46), publicado em 2008, é um estudo prospectivo, observacional, de grande escala, multinacional e multirracial, que envolveu mais de 25000 grávidas, de 9 países diferentes e foi o primeiro a estabelecer, de forma conclusiva, uma associação entre múltiplas complicações da gravidez e níveis de hiperglicemia materna abaixo dos limiares estabelecidos como diagnósticos. Este estudo recorreu à PTOG com 75 g de glicose e determinação da glicemia em 2 horas. O limiar glicémico, a partir do qual foram avaliadas as complicações fetais e maternas, foi de 75 mg/dL, tendo sido o limiar mais baixo alguma vez utilizado num estudo (46,53). Foram demonstradas associações fortes, positivas e lineares entre glicemias maternas crescentes de jejum, 1 hora e de 2 horas e GIG's e a hiperinsulinémia fetal. Associações semelhantes, embora mais fracas, foram detectadas entre as crescentes glicemias maternas e a cesariana, hipoglicemia neonatal, parto pré-

termo, distocia de ombros, parto traumático, admissão na UCIN, hiperbilirrubinemia e pré-eclâmpsia (46).

Embora potencialmente capaz de revolucionar os critérios de diagnóstico da DG, o estudo HAPO não apresentou pontos de inflexão evidentes, a partir dos quais o risco de complicações aumentava, susceptíveis de se traduzirem em limiares (3,10,20,46,53).

O *International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups* (IADPSG), formado em 1998, é um grupo internacional de consenso, representativo de múltiplas organizações obstétricas e de diabetes de mais de 40 países, e foi a entidade responsável pela revisão dos resultados publicados, e não publicados, pelo estudo HAPO, bem como aqueles obtidos a partir de outros estudos, que analisaram possíveis associações entre a glicemia materna e complicações perinatais e a longo prazo, para a descendência. Assim, coube ao IADPSG estabelecer um consenso relativamente aos limiares de glicemia e sugerir novas recomendações para o diagnóstico da DG. Este grupo decidiu que as várias complicações não tinham a mesma importância na elaboração dos limiares diagnósticos e que algumas complicações, como a macrosomia e a cesariana, estavam interligadas. Desta forma, as complicações GIG, massa gorda neonatal e hiperinsulinemia fetal constituíram a base principal na proposta de novos critérios. Para isso, o IADPSG baseou-se nas associações lineares mais fortes, entre o risco de complicações perinatais e as glicemias em jejum, PTOG 75 g à 1 e às 2 horas (53). Os limiares propostos foram definidos num *odds ratio* de 1,75, isso significa que o risco de uma grávida ter um filho com peso à nascença, hiperinsulinemia e massa gorda neonatal, acima do percentil 90, é 1,75 vezes maior se elas tiverem glicemias iguais ou acima dos limiares, do que se tivessem uma glicemia dentro dos valores médios (3,10,53). Além da modificação dos limiares, o número de valores glicémicos alterados, necessários para o diagnóstico de DG, é diferente. Com estes critérios, um valor glicémico (jejum, PTOG à 1 hora ou às 2 horas), igual ou superior ao limiar, é suficiente para o diagnóstico (3,53).

Apesar de recentes, estes estudos revolucionários e os critérios definidos pela IADPSG, são já alvo de várias críticas. Uma desvantagem apontada aos três estudos é o facto de utilizarem diferentes critérios de diagnóstico (54). O estudo HAPO (46) recorreu aos critérios de diagnóstico da OMS e incluiu grávidas com história de DG; o estudo ACHOIS (52) submeteu a

população em estudo aos dois métodos de diagnóstico aprovados pela ADA, ou seja, num único passo (rastreamento baseado no risco e PTOG 75 g) ou em dois passos (rastreamento 50 g e PTOG 75 g); por sua vez, *Landon et al.* (23) usaram, os critérios da ADA em dois passos, contudo o limiar para a prova de rastreamento 50 g não foram os 140 mg/dL, utilizados no estudo ACHOIS, mas sim o intervalo entre 135 e 200 mg/dL e uma PTOG com 100 g.

Os principais opositores às novas recomendações propostas pelo IADPSG provavelmente serão aqueles que apoiam o rastreamento baseado no risco e os defensores do rastreamento com 50 g de glicose, seguido da PTOG com 100 g, com o argumento de que essa estratégia de rastreamento é a mais familiar, a que possui melhor relação custo – benefício e, possivelmente, a melhor validade (20).

Outras vozes críticas apontam a forma arbitrária com que o IADPSG estabeleceu os limiares de diagnóstico, dado o estudo HAPO ter demonstrado um risco contínuo, entre os níveis glicémicos maternos e as complicações. Desta forma, asseguram que muitos casos de anormalidades do metabolismo da glicose continuarão a ser excluídos do diagnóstico e, consequentemente, do tratamento, perpetuando a existência de resultados perinatais adversos (20,54).

Os novos limiares são inferiores aos anteriores e isso aumentará a frequência de distúrbios hiperglicémicos observados na prática clínica. Com a adopção dos novos critérios de diagnóstico, prevê-se que a prevalência da DG atinja cerca de 18% de todas as grávidas, o que é aproximadamente o dobro do valor actual (3,8,54).

O aumento de grávidas com o rótulo de DG poderá estimular o aumento do número de intervenções perinatais (4,46), com maior número de induções de parto, cesarianas e crianças admitidas na UCIN, aumentando, desta forma, os custos na saúde e nas taxas de ansiedade das grávidas (3,4,8,54). Em Portugal, tem sido sucessivamente identificado, através do Registo Nacional da Diabetes Gestacional, que a taxa de GIG's e de macrossomias não justifica a taxa de cesarianas verificada, nas mulheres com DG (35,55,56). *Robert G. Moses* (2010) aponta o aumento dos custos, com os cuidados de saúde, como sendo o problema mais evidente (54). Este aumento inevitável dos custos, pode ser um desincentivo para alguns sistemas nacionais de saúde adoptarem estes critérios. Por outro lado, pode

levar, por razões pragmáticas, à adopção de um *odds ratio* diferente, na estratificação de risco, resultando num menor número de mulheres diagnosticadas (3,54).

O potencial impacto das novas orientações do IADPSG, a nível económico, permanece uma incógnita e, uma vez os dados a longo prazo, para já, serem escassos, é muito difícil efectuar uma análise custo – benefício correcta (20). Porém, sabe-se que a maioria das grávidas com DG não necessita de tratamento farmacológico, para atingir níveis aceitáveis de glicemia (4,8). No ACHOIS (52) e no estudo de *Landon et al.* (23), apenas 20% e 8%, respectivamente, das grávidas tratadas, receberam insulina, ou seja, 80 a 90% de grávidas foram controladas com recurso a auto-monitorização e aconselhamento nutricional (3,4,10). Desta forma, alguns autores defendem que para suportar o impacto destes novos critérios, será necessário um número adequado de nutricionistas e uma forte aposta em sessões de aconselhamento às grávidas com DG, nas consultas de saúde materna (3,10,23,52).

O mais recente *Position Statement* da ADA (4), publicado em Janeiro de 2011, recomenda oficialmente os critérios de diagnóstico propostos pelo IADPSG (53), pois, mesmo com o aumento da prevalência da DG, inerente à mudança de critérios, existe evidência de que o tratamento da DG, mesmo ligeira, pode minorar complicações perinatais clinicamente importantes (4,23,52).

Em Janeiro de 2011, Portugal apresentou o Relatório de Consenso sobre Diabetes e Gravidez (7) e a Norma da Direcção-Geral da Saúde sobre o diagnóstico e conduta na DG (57), que recomendam a alteração de critérios de diagnóstico da DG, proposta pelo IADPSG (53) e aprovada pela ADA (4). Assim, o diagnóstico actual da DG (57) envolve duas etapas. Na primeira consulta pré-natal, todas as grávidas devem ser submetidas a uma determinação da glicemia em jejum. Uma glicemia em jejum <92 mg/dL (5,1 mmol/L) é considerada normal e implica a realização de uma PTOG com 75 g de glicose entre as 24-28 semanas de gestação. Uma glicemia em jejum ≥92 mg/dL (5,1 mmol/L) e <126 mg/dL (7,0 mmol/L) faz o diagnóstico imediato de DG, não sendo necessário a realização posterior de PTOG. Em casos de glicemia em jejum ≥126 mg/dL (7,0 mmol/L) ou uma glicemia plasmática ocasional >200 mg/dL (11,1 mmol/L) (valor a confirmar posteriormente, em dia diferente, com outra glicemia ocasional ou com uma glicemia em jejum) sugere diabetes pré-gestacional e, estas grávidas, devem ser tratadas e seguidas como tal. Embora não faça parte da vigilância da

gravidez de baixo risco, caso seja detectada uma HbA1c $\geq 6,5\%$ esta deve ser interpretada como critério de diagnóstico de provável diabetes prévia, à luz das actuais recomendações da OMS (58), da ADA (42) e da Direcção-Geral da Saúde (59), para o diagnóstico da DM. A segunda etapa consiste numa PTOG com 75 g de glicose (em 300 mL de água), que deve ser realizada entre as 24-28 semanas de gestação. Esta PTOG deve ser efectuada a todas as grávidas, exceptuando as previamente diagnosticadas com DG ou provável diabetes pré-gestacional, com determinação da glicemia às 0, 1 e 2 horas. As recomendações de jejum, dieta prévia e atitudes durante esta prova são as mesmas de todas as PTOG's (5). O diagnóstico da DG faz-se se um ou mais valores forem iguais ou superiores aos limiares de 92 mg/dL (5,1 mmol/L) às 0 horas, 180 mg/dL (10,0 mmol/L) à 1 hora e 153 mg/dL (8,5 mmol/L) às 2 horas (Tabela 2).

Tabela 2. Limiares da PTOG, no diagnóstico da DG, em Portugal

Hora	PTOG 100 g *	PTOG 75 g †
Glicemia Plasmática mg/dL (mmol/L)		
0	95 (5,3)	92 (5,1)
1	180 (10,0)	180 (10,0)
2	155 (8,6)	153 (8,5)
3	140 (7,8)	— ‡
* Norma de 1998 (21) - Dois ou mais valores, iguais ou superiores às glicemias expostas na tabela, são necessários para o diagnóstico de DG		
† Norma de 2011 (57) - Um ou mais valores, iguais ou superiores às glicemias expostas na tabela, são necessários para o diagnóstico de DG		
‡ O traço (—) indica glicemia não usada na respectiva prova		

Com as novas recomendações o diagnóstico da DG simplificou-se. De acordo com o agora recomendado, não se deve efectuar uma PTOG, por rotina, antes das 24-28 semanas de gestação, por ausência de consistência dos resultados encontrados nesse período (46,57) e deixa de estar contemplada a repetição da PTOG no 3º trimestre da gravidez (57). O diagnóstico da DG pode ser feito logo na primeira consulta pré-natal, com recurso a uma glicemia em jejum, se glicemia entre ≥ 92 mg/dL e < 126 mg/dL, não obrigando à realização posterior de uma PTOG. A carga de glicose, usada na PTOG, passa de 100 g para 75 g, sendo

agora a PTOG o mesmo teste usado no diagnóstico de diabetes em adultos e, embora os limiares sejam diferentes, a probabilidade de engano no laboratório, ao ser usado o teste errado, será menor (3). Com a PTOG 75 g, uma única glicemia, acima dos limiares, é suficiente para o diagnóstico, contrapondo as duas glicemias necessárias, nos critérios anteriores. Este último aspecto veio eliminar o estado “*borderline*”, quando apenas um valor se encontrava alterado, e o dilema existente de como tratar esses casos (3). Os novos critérios de diagnóstico vêm contribuir com um aspecto de grande relevância pois permitem diagnosticar casos de provável diabetes pré-gestacional e isso vem eliminar a ambiguidade da gestão desses casos, que sempre existiu (3).

Conclusão

A controvérsia em torno dos critérios de diagnóstico da DG foi dominada pela dicotomia de critérios da ADA e da OMS, e suas variações. A incerteza dos benefícios do tratamento, a inexistência de critérios universais, baseados na relação entre a hiperglicemia materna e o risco de complicações perinatais foram o ponto de partida de três grandes estudos. O ACHOIS, o estudo conduzido por *Landon et al.* (2009) e o estudo HAPO vieram argumentar a favor da importância do rastreio e diagnóstico da DG ao fornecerem evidências suficientes de que o tratamento da DG, mesmo que ligeira, tem implicações benéficas não só na saúde a curto e longo prazo da mãe, como pode minorar complicações perinatais importantes e melhorar a saúde das próximas gerações. Além disso, estes estudos demonstraram uma associação inequívoca entre a hiperglicemia materna e complicações perinatais, abaixo dos limiares até então considerados como diagnóstico, sugerindo a necessidade de revisão dos mesmos.

Portugal mostrou ser um país atento aos mais recentes desenvolvimentos científicos, e empenhado, na prevenção e controlo da diabetes, ao adoptar, em Janeiro de 2011, os critérios recentemente propostos pelo IADPSG e aprovados pela ADA.

Mais de 40 anos de um percurso tão sinuoso, na procura de uma abordagem ideal e universalmente aceite, culminaram nestes três estudos revolucionários que permitiram, finalmente, abrir o caminho para um consenso. Contudo, somente a aplicação dos novos critérios de diagnóstico da DG, na prática clínica, permitirá validar este consenso.

Referências

1. <http://www.idf.org/>.
2. Observatório Nacional da Diabetes - Programa Nacional de Prevenção e Controlo da Diabetes 2008-2017. Diabetes: factos e números 2010 - relatório anual do Observatório Nacional da Diabetes em Portugal; 2011.
3. Stokowski LA. The Diagnosis of Gestational Diabetes: Change Is in the Air. *Medscape Diabetes & Endocrinology* 2010;1-10.
4. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus (position statement). *Diabetes Care* 2011;34(Suppl 1):62-9.
5. Metzger BE, Coustan DR, the Organizing Committee. Summary and recommendations of the Fourth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1998;21(Suppl 2):161-67.
6. Metzger BE, Buchanan TA, Coustan DR, De Leiva A, Dunger DB, Hadden DR, et al. Summary and recommendations of the Fifth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2007;30(Suppl2):251-60.
7. Relatório de Consenso sobre a Diabetes e Gravidez. 1ª ed. SPEDM, SPD, SPOMMF, Secção de Neonatologia da Sociedade Portuguesa de Pediatria; 2011.
8. Catherine K. Gestational diabetes: risks, management, and treatment options. *Int J Womens Health* 2010;2:339-51.
9. Sadikot SM. Screening for gestational diabetes mellitus: Does one size fit all?. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews - Elsevier* 2008;2:202-7.
10. Coutinho T, Coutinho CM, Duarte AMBR, Zimmermann JB, Coutinho LM. Diabetes gestacional: como tratar?. *FEMINA* 2010;38(10):517-25.
11. Ferrara A. Increasing Prevalence of Gestational Diabetes Mellitus - A public health perspective. *Diabetes Care* 2007;30(Suppl 2):141-6.
12. Anna V, Van Der Ploeg HP, Cheung NW, Huxley RR, Bauman AE. Sociodemographic Correlates of the Increasing Trend in Prevalence of Gestational Diabetes Mellitus in a Large Population of Women Between 1995 and 2005. *Diabetes Care* 2008;31(12):2288-93.

13. Ferrara A, Hedderston MM, Quesenberry CP, Selby JV. Prevalence of Gestational Diabetes Mellitus Detected by the National Diabetes Data Group or the Carpenter and Coustan Plasma Glucose Thresholds. *Diabetes Care* 2002;25(9):1625-30.
14. Ben-Ziv RG, Hod M. Gestational Diabetes Mellitus. *Fetal Matern Med Rev* 2008;19(3):245-69.
15. Setji TL, Brown AJ, Feinglos MN. Gestational Diabetes Mellitus. *Clinical Diabetes* 2005;23(1):17-24.
16. Moore TR. Diabetes Mellitus and Pregnancy. *eMedicine*. Updated: Mar 29, 2011. Disponível em: <http://emedicine.medscape.com/article/127547-overview>.
17. Buchanan TA, Xiang A, Kjos SL, Watanabe R. What Is Gestational Diabetes?. *Diabetes Care* 2007;30(Suppl 2):105-11.
18. Butler AE, Cao-Minh L, Galasso R, Rizza RA, Corradin A, Cobelli C, et al. Adaptive changes in pancreatic beta cell fractional area and beta cell turnover in human pregnancy. *Diabetologia* 2010;53:2167-76.
19. Carpenter MW, Coustan DR. Criteria for screening tests for gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1982;144:768-73.
20. Leary J, Pettitt DJ, Jovanovic L. Gestational diabetes guidelines in a HAPO world. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2010;24:673-85.
21. Direcção-Geral da Saúde. Diabetes e Gravidez. Norma n.º 8 1998; Abr.
22. Jovanovic L. Definition, size of the problem, screening and diagnostic criteria: Who should be screened, cost-effectiveness, and feasibility of screening. *Int J Gynaecol Obstet* 2009;104:S17–S19.
23. Landon MB, Spong CY, Thom E, Carpenter MW, Ramin SM, Casey B, et al. A Multicenter, Randomized Trial of Treatment for Mild Gestational Diabetes. *N Engl J Med* 2009;361:1339-48.
24. Strauss RS. Effects of the intrauterine environment on childhood growth. *Br Med Bull* 1997;53(1):81-95.
25. Persson B. Neonatal glucose metabolism in offspring of mothers with varying degrees of hyperglycemia during pregnancy. *Semin Fetal Neonatal Med* 2009;14:106-10.
26. Weindling AM. Offspring of diabetic pregnancy: Short-term outcomes. *Semin Fetal Neonatal Med* 2009;14:111-18.

27. Kim C, Newton KM, Knopp RH. Gestational Diabetes and the Incidence of Type 2 Diabetes - A systematic review. *Diabetes Care* 2002;25(10):1862-68.
28. Tam WH, Ma RCWM, Yang X, Ko GTC, Tong PCY, Cockram CS, et al. Glucose Intolerance and Cardiometabolic Risk in Children Exposed to Maternal Gestational Diabetes Mellitus in Utero. *Pediatrics* 2008;122(6):1229-34.
29. Metzger BE, Silverman BL, Freinkel N, Dooley SL, Ogata ES, Green OC. Amniotic fluid insulin concentration as a predictor of obesity. *Arch Dis Child* 1990;65:1050-52.
30. Whitaker RC, Dietz WH. Role of the prenatal environment in the development of obesity. *J Pediatr* 1998;132(5):768-76.
31. Hillier TA, Pedula KL, Schmidt MM, Mullen JA, Charles M-A, Pettitt DJ. Childhood Obesity and Metabolic Imprinting - The ongoing effects of maternal hyperglycemia. *Diabetes Care* 2007;30(9):2287-92.
32. Knopp RH. John B. O'Sullivan: A Pioneer in the Study of Gestational Diabetes. *Diabetes Care* 2002;25(5):943-4.
33. Schmidt MI, Duncan BB, Reichelt AJ, Branchtein L, Matos MC, Costa e Forti A, et al. Gestational Diabetes Mellitus Diagnosed With a 2-h 75-g Oral Glucose Tolerance Test and Adverse Pregnancy Outcomes. *Diabetes Care* 2001;24:1151-5.
34. Al-Saweer A. Screening for Gestational Diabetes. *Bahrain Medical Bulletin* 2004;26(2):1-4.
35. Rocha T, Ruas L, Dorés J, Carvalheiro M. Registo da Diabetes Gestacional em 2003: A Caminho de um Registo Nacional. *Revista Portuguesa de Diabetes* 2006;1:5-10.
36. Thomas AM, Gutierrez YM. American Dietetic Association guide to gestational diabetes mellitus. 1st ed. American Dietetic Association; 2005.
37. O'Sullivan JB, Mahan CM. Criteria for the oral glucose tolerance test in pregnancy. *Diabetes* 1964;13:278-85.
38. O'Sullivan JB, Mahan CM, Charles D, Dandrow RV. Screening criteria for high-risk gestational diabetic patients. *Am J Obstet Gynecol* 1973;116(7):895-900.
39. National Diabetes Data Group. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes* 1979;28:1039-57.

40. American Society for Clinical Nutrition. Summary and recommendations of the Second International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus - Report of a Meeting. *Am J Clin Nutr* 1985;42:1351-5.
41. Metzger BE. Summary and recommendations of the Third International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes* 1991;40(Suppl 2):197-201.
42. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus (position statement). *Diabetes Care* 2010;33(Suppl 1):62-9.
43. Mello G, Elena P, Ognibene A, Cioni R, Tondi F, Pezzati P, et al. Lack of Concordance between the 75-g and 100-g Glucose Load Tests for the Diagnosis of Gestational Diabetes Mellitus. *Clin Chem* 2006;52(9):1679-84.
44. World Health Organization - Department of Noncommunicable Disease Surveillance. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications: Report of a WHO Consultation - Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. World Health Org; 1999.
45. Sereday MS, Damiano MM, González CD, Bennett PH. Diagnostic criteria for gestational diabetes in relation to pregnancy outcome. *J Diabetes Complications* 2003;17(3):115-9.
46. The HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes. *N Engl J Med* 2008;358(19):1991-2002.
47. Hillier TA, Vesco KK, Pedula KL, Beil TL, Whitlock EV, Pettitt DJ. Screening for Gestational Diabetes Mellitus: A Systematic Review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2008;148(10):766-75.
48. Deerochanawong C, Putiyanun C, Wongsuryrat M, Serirat S, Jinayon P. Comparison of National Diabetes Data Group and World Health Organization criteria for detecting gestational diabetes mellitus. *Diabetologia* 1996;39:1070-73.
49. Ju H, Rumbold AR, Willson KJ, Crowther CA. Borderline gestational diabetes mellitus and pregnancy outcomes. *BMC Pregnancy Childbirth* 2008;8:31. Disponível em: <http://www.biomedcentral.com/1471-2393/8/31>.
50. Bevier WC, Fischer R, Jovanovic L. Treatment of women with an abnormal glucose challenge test (but a normal oral glucose tolerance test) decreases the prevalence of macrosomia. *Am J Perinatol* 1999;16(6):269-75.

51. Langer O, Brustman L, Anyaegbunam A, Mazze R. The significance of one abnormal glucose tolerance test value on adverse outcome in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1987;157:758-63.
52. Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, McPhee AJ, Jeffries WS, Robinson JS. Effect of Treatment of Gestational Diabetes Mellitus on Pregnancy Outcomes. *N Engl J Med* 2005;352(24):2477-86.
53. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups. Recommendations on the Diagnosis and Classification of Hyperglycemia in Pregnancy. *Diabetes Care* 2010;33(3):676-82.
54. Moses RG. New Consensus Criteria for GDM - Problem solved or a Pandora's box?. *Diabetes Care* 2010;33(3):690-1.
55. Rocha T, Dores J, Ruas L, Carvalheiro M. Registo Nacional da Diabetes Gestacional em 2004. *Revista Portuguesa de Diabetes* 2007;1:9-15.
56. Dores J, Rocha T, Ruas L, Cordeiro MC, Carvalheiro M. Registo Nacional da Diabetes Gestacional em 2005. *Revista Portuguesa de Diabetes* 2008;3(3):141-7.
57. Direcção-Geral da Saúde. Diagnóstico e conduta na Diabetes Gestacional. Norma n.º007 2011; Jan.
58. World Health Organization. Use of Glycated Haemoglobin (HbA1c) in the Diagnosis of Diabetes Mellitus. World Health Org; 2011.
59. Direcção-Geral da Saúde. Diagnóstico e Classificação da Diabetes Mellitus. Norma n.º002 2011; Jan.
60. Campos DA. Distócia de ombros – orientação clínica. In: Campos DA, Montenegro N, Rodrigues T. *Protocolos de Medicina Materno-Fetal*. 2ª Ed. Lidel; 2008.
61. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic: Report of a WHO Consultation. WHO Technical Report Series 894. World Health Org; 2000.

ANEXOS

ANEXO 1

DEFINIÇÕES

Cardiomiopatia – Resulta do acumulo de tecido adiposo e glicogénio no miocárdio (7). É uma complicação observada em grávidas diabéticas mal controladas, cuja hipertrofia do miocárdio fetal provoca sintomas semelhantes aos verificados nos adultos com estenose subaortica hipertrófica idiopática, apresentando-se com um quadro de insuficiência cardíaca grave, contudo, na maioria dos casos, não existem sintomas. Nestes fetos, os sintomas resolvem espontaneamente e a hipertrofia septal regride dentro de 2 a 12 meses (7,26). Esta complicação pode ser detectada por ecografia cardíaca fetal (7).

Distocia de Ombros – Ocorre quando, após o nascimento da cabeça do feto, não é possível libertar os ombros com as manobras habituais de tracção inferior da cabeça, havendo necessidade de manobras adicionais. É uma emergência obstétrica, com uma incidência que ronda 1% dos partos vaginais (8,60).

Eclâmpsia – Corresponde à ocorrência de alterações neurológicas (convulsões e/ou coma), numa doente com pré-eclâmpsia, não atribuíveis a outras causas (23).

Grande para a Idade Gestacional (GIG) – Critério essencialmente endócrino, que define fetos com peso à nascença igual ou superior ao percentil 90, para a idade gestacional e sexo (25). Ocorre em 25-45% das gestações complicadas de diabetes, cerca de 4 vezes superior às das gestações normais (7).

Hiperbilirrubinémia neonatal – Se, pelo menos uma vez, a concentração de bilirrubina sérica ≥ 20 mg/dL (8) ou superior ao percentil 95, em qualquer altura, após o nascimento, que justifique tratamento com fototerapia (23,46). A hiperglicemia materna com subsequente indução de hiperinsulinémia fetal e redução da oxigenação podem levar ao aumento da necessidade de oxigenação fetal, eritropoiese fetal e, consequentemente, a hiperbilirrubinémia (8). Desta forma uma produção aumentada de bilirrubina, em contexto de gravidez diabética, pode dever-se a policitemia, prematuridade, macrossomia e à reabsorção de hematomas associados ao parto traumático (7).

Hiperinsulinémia neonatal - Em 1952, *Jorgen Pedersen* apresentou a teoria “hiperglicemia (materna)-hiperinsulinémia (fetal)”, que é aceite actualmente. De acordo com esta teoria, a exposição à hiperglicemia materna resulta em hiperglicemia fetal e hipertrofia das ilhotas

pancreáticas de células β fetais, com consequente hipersecreção de insulina e hipoglicemia neonatal (14,25,46,48). A hiperinsulinémia afecta principalmente os tecidos sensíveis à insulina, nomeadamente o tecido adiposo, aumentando o risco de distocia de ombros e, consequentemente, aumenta o risco de asfixia ao nascer e parto traumático (7). Uma forma de inferir o nível de hiperinsulinémia neonatal é através da determinação do nível sérico de péptido C, no sangue do cordão umbilical (23,24,46). Aproximadamente em 15% das amostras de sangue do cordão umbilical há hemólise detectável, após a separação do plasma; a hemólise aumenta a degradação da insulina mas não afecta o nível de péptido C, cuja secreção é equimolar à da insulina. Assim pode utilizar-se o nível sérico de péptido C como índice de função das células β fetais (24,46). A hiperinsulinémia pode ser definida como um nível de péptido C superior ao percentil 95, ou seja, maior que 1,77 ng/mL (23) ou superior ao percentil 90 (46).

Hipertensão gestacional – Pressão sistólica ≥ 140 mmHg e/ou diastólica ≥ 90 mmHg (em duas ou mais medições, com 2 horas, no mínimo, entre as medições), desenvolvida após as 20 semanas de gestação, não associada a proteinúria e na ausência de história prévia de hipertensão (46,48).

Hipocalcemia e Hipomagnesémia neonatais – Um mau controlo glicémico da grávida leva a glicosúria o que aumenta a perda urinária de magnésio, reduzindo a concentração sanguínea materna de magnésio. A hipomagnesémia materna leva a hipomagnesémia fetal, com consequente diminuição da secreção de paratormona (PTH) neonatal, o que causa hipocalcemia neonatal (26).

Hipoglicemia – A hipoglicemia corresponde à descida acentuada da glicemia, imediatamente após o nascimento. No recém-nascido normal a glicemia diminui imediatamente ao parto. Esta descida fisiológica é acompanhada de diminuição da insulina, elevação do glucagon e catecolaminas e aumento marcado da TSH. No recém-nascido de mãe com diabetes pré-gestacional a diminuição da glicemia é muito mais rápida, sendo um pouco mais tardia na DG (7,25). Embora a literatura não apresente evidências conclusivas acerca do limiar glicémico, a partir do qual devem ser consideradas intervenções clínicas (25), considera-se como limiar uma glicemia <40 - 45 mg/dL ou $<2,2$ - $2,5$ mmol/L nas primeiras horas (7). A hipoglicemia é mais frequente nos recém-nascidos macrossómicos, nos prematuros e nos

recém-nascidos com restrição do crescimento intra-uterino (7). É uma situação transitória e raramente acompanhada de sintomatologia. Os sinais e sintomas são inespecíficos e incluem irritabilidade, sucção e alimentação fraca, choro em grito, taquipneia, apneia, cianose, instabilidade térmica, tremor, hipotonia, letargia, convulsões e coma (7,25). A medição da glicemia neonatal deve ser efectuada antes da amamentação (23).

Índice de Massa Corporal (IMC) – É um índice definido pelo peso, em quilogramas, sobre o quadrado da altura, em metros (kg/m^2). Nas grávidas, é calculado a partir do peso pré-gestacional. O agrupamento dos valores, em categorias nutricionais, de acordo com as recomendações da OMS (61), inclui baixo peso (IMC $<18,50$), peso normal (IMC entre 18.50-24.99), excesso de peso (IMC entre 25.00-29.99) e obesidade (IMC ≥ 30.00).

Macrossomia – É um critério essencialmente obstétrico e define-se por peso à nascença ≥ 4 kg. É a complicação da DG mais comumente referida pelos investigadores. A hipoglicemia, hipocalcemia, hiperbilirrubinémia e policitemia neonatais são complicações, directa ou indirectamente, associadas à macrossomia fetal, sendo que a macrossomia aumenta o risco de cesarianas, distocia de ombros e parto traumático (14,26).

Mortalidade Perinatal – Número de óbitos fetais, com peso >1 kg ou ≥ 28 semanas de gestação, ou óbitos de nados-vivos, com <7 dias de idade (33). Desta forma, a definição “mortalidade perinatal” inclui nados-mortos e morte neonatal (23). Actualmente, e em países industrializados, esta é uma complicação rara da DG. A redução das taxas de mortalidade perinatal foi atribuída à introdução da terapia combinada de insulina e monitorização glicémica, com indução de trabalho de parto, se necessário (8).

Parto Pré-termo – Parto antes das 37 semanas de gestação. A associação entre DG e parto pré-termo pode ser parcialmente explicada pela coexistência de outras condições juntamente com a DG, que podem levar à indicação ou indução do parto pré-termo. Tais condições incluem pré-eclâmpsia e situações relacionadas com distúrbios hipertensivos, nomeadamente restrição do crescimento intra - uterino e descolamento da placenta (8).

Policitemia neonatal – Definida por hematócrito $\geq 65\%$, causada, principalmente, por hipoxemia intra-uterina e consequente produção de eritropoetina. Outra explicação é a ocorrência de uma alteração na distribuição sanguínea feto - placentar de forma a

compensar a hipoxemia. A policitemia explica parcialmente a hiperbilirrubinemia neonatal, que é mais frequente nos filhos de diabéticas (14).

Pré-eclâmpsia – Pressão sistólica ≥ 140 mmHg e/ou pressão diastólica ≥ 90 mmHg, após a 20ª semana de gestação, documentada em duas ou mais medições, com intervalo de 6 horas, no mínimo, associada a proteinúria (≥ 300 mg de proteínas, na urina de 24 horas ou 1+, ou mais, no teste rápido de urina) (46). Podem estar presentes, também, edema, elevação do nível das enzimas hepáticas (AST ≥ 70 U/L) ou trombocitopenia (plaquetas $< 100.000/\text{mm}^3$) (23).

Síndrome de Dificuldade Respiratória do Recém-Nascido (SDRRN) – É definido como necessidade de oxigénio suplementar, além das 4 horas após o nascimento (52). A SDRRN, em filhos de mães diabéticas, deve-se à maior taxa de prematuridade que se verifica nesse grupo de grávidas. Estes recém-nascidos têm maior risco de SDRRN devido a produção insuficiente ou anormal de surfactante. Estudos em roedores demonstraram que níveis de glicemia elevados inibem directamente tanto a síntese de surfactante, como a sua secreção, pelos pneumócitos tipo II (26).